

مقایسه دو رژیم درمانی در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

دکتر سید محمدکاظم حسینی اصل^{*}، دکتر مجید آویژگان^{**}، دکتر میترا بصیرت نیا^{***}

چکیده:

در حال حاضر رژیم‌های درمانی متفاوتی علیه *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) وجود دارد. برای مقایسه تأثیر دو نوع رژیم ضد *H. Pylori* در ریشه‌کنی باکتری و بهبود زخم این مطالعه انجام گرفت. بدین منظور بیماران معرفی شده به بخش آندوسکوپی که عمدتاً به دلیل هماتمز، درد اپیگاستر طولانی و مقاوم، یا ملنا بوده و در آندوسکوپی نیز دارای زخم پپتیک بودند در صورتیکه وجود *H. Pylori* توسط دو تست اوره آز و هیستولوژیک تأیید می‌گردید، وارد مطالعه می‌شدند. پراکندگی سنی افراد بین ۱۴ تا ۸۰ سالگی و نسبت مرد به زن $\frac{M}{F} = \frac{1}{1}$ بود. ۲۱/۳٪ افراد سابقه مثبت فامیلی زخم پپتیک داشتند. در بین ۶۱ نفر افراد تحت مطالعه در اولین آندوسکوپی، با در نظر گرفتن معیارهای اخراج مربوطه ۱۴ نفر از مطالعه اخراج شدند. ۲۶ نفر رژیم دارویی A و ۲۱ نفر رژیم دارویی B را دریافت کردند. رژیم درمانی A شامل (امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار روزانه + آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار + مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار روزانه به مدت دو هفته) و رژیم درمانی B شامل (بیسموت ۱۲۰ میلی‌گرم دو بار + تتراسیکلین ۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار + مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار روزانه به مدت دو هفته) بود. بیماران یک ماه پس از اتمام درمان مجدداً آندوسکوپی می‌شدند و میزان بهبودی زخم و از نظر وجود *H. Pylori* به دو روش (تست اوره آز و هیستولوژیک) بررسی می‌گردیدند. در بیمارانی که یکی یا هر دو تست اوره آز و رنگ آمیزی نمونه بیوپسی با گیمسا جهت *H. Pylori* مثبت می‌شد از مطالعه اخراج گردیدند. یک ماه بعد، در دومین آندوسکوپی ۱۷ نفر از گروه A و ۱۸ نفر از گروه B مراجعه کردند. پس از آندوسکوپی دوم یک نفر از گروه A و ۳ نفر از گروه B براساس معیارهای اخراج مرحله دوم، از مطالعه اخراج شدند. در گروه A ۶۸/۷٪ و در گروه B ۶۰٪ ریشه‌کنی *H. Pylori* صورت گرفته بود. بهبود زخم در گروه A برابر ۷۵٪ و در گروه B ۶۶/۶٪ صورت گرفته بود. در این موارد بین هیچکدام از دو گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد. در گروه افراد *H. Pylori* منفی شده رژیم B بیش از رژیم A در بهبود زخم مؤثر بوده است (۸۹٪ در برابر ۸۱٪)، که در این مورد نیز اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. نتیجتاً رژیم درمانی رژیم دارویی A در ریشه‌کنی و همچنین در بهبود زخم مؤثرتر از رژیم درمانی B به نظر می‌رسد، ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، رژیم درمانی

مقدمه:

هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) یک باسیل خمیده، گرم منفی با تازکهای متعدد و micro-aerophilic بوده و قدرت حرکت زیاد دارد (highly motive). این میکروب با ترشح اوره‌آز و پروتئینهای دیگر محیط مناسبی را در زیر سطح مخاط معده و در فواصل پرزهای آن جهت

رشد خود مهیا می‌کند. راههای انتقال آن به درستی مشخص نمی‌باشد ولی به احتمال زیاد به طرق زیر از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود: دهانی - مدفوعی (Fecal-Oral) - دهان به دهان (Oral-Oral)

*استادیارگروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

**استادیارگروه عفونی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

***استادیارگروه اطفال - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

- معده‌ای - دهانی (Gastro-Oral) مثلاً از طریق مواد استفراغ شده. همچنین باکتری را در ترشحات معده، مدفوع، آب آشامیدنی و مواد مستفرغه پیدا کرده‌اند. با افزایش سن شیوع آلودگی نیز افزایش پیدا می‌کند. استقرار (Colonization) باکتری *H. Pylori* در معده، سبب بیماریهای گوارشی زیر در انسان می‌شود (۹):

- در اکثریت افراد علی‌رغم عفونت معده با این میکروب هیچگونه علامتی پیدا نمی‌شود (گروه asymptomatic)
- از هر ۶ نفر که آلوده به این میکروب می‌شوند یک نفر زخم پپتیک (peptic ulcer) پیدا می‌کند.
- گاستریت فعال مزمن (chronic active gastric)
- گاستریت آتروفیک
- همچنین در اتیولوژی آدنوکارسینومای معده و لنفوم معده این میکروب را دخیل می‌دانند.

در مطالعات جدید در زخم معده تا ۸۴٪ و در اثنی عشر تا ۹۴٪ عفونت *H. Pylori* به همراه زخم وجود داشته است (۹). به دلیل این که *H. Pylori* در پاتوژن زخمهای پپتیک نقش عمده‌ای دارد (۹) و با ریشه‌کنی (eradication) میکروب میزان عود زخم به مقدار قابل توجهی کاهش پیدا می‌کند لذا در زخمهای پپتیک امروزه به طور کلاسیک همراه با داروهای کاهش دهنده اسید معده، درمان آنتی میکروبیال نیز پیشنهاد می‌شود.

گرچه هنوز درمان ایده‌آل (optimal) برای این میکروب گزارش نشده ولی روشهای درمانی متفاوتی برای ریشه‌کنی این میکروب پیشنهاد گردیده است و بهترین رژیم درمانی حداکثر تا ۹۶٪ توانسته است این میکروب را از بدن ریشه‌کن کند (۹). این رژیم درمانی شامل Omeprazole, Amoxycillin و Clarithromycin می‌باشد.

این عفونت را با روشهای: ۱- بیوپسی از مخاط معده و بررسی هیستولوژیکی، کشت و تست اوره‌آز ۲- روشهای سرولوژیکی ۳- تست تنفسی اوره (Urea breath test) تشخیص می‌دهند.

افراد کاندیدای درمان شامل افراد با زخم پپتیک اعم از زخم معده و یا زخم اثنی عشر می‌باشند و در بقیه موارد مثلاً افرادی که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) مصرف کنند، افراد با علایم سوء هاضمه، افراد پرخطر برای سرطان معده (از نظر سنی و یا سابقه فامیلی مثبت) به شرط این که *H. Pylori* مثبت داشته باشند را شامل می‌شود. در بقیه افراد سالم با *H. Pylori* مثبت توصیه به درمان پروبیلاکتیک نمی‌گردد. داروهای استفاده شده در درمان، شامل آموکسی سیلین، تتراسیکلین، مترونیدازول، بیسموت، امپرازول، کلاریترومایسین و فورازولیدون است که فقط در حال حاضر به مترونیدازول مقاومتی در حال بروز است (۹). رژیم درمانی بیسموت ۱۲۰ mg دو بار در روز و مترونیدازول ۲۵۰ mg سه بار در روز و تتراسیکلین ۲۵۰ mg چهار بار در روز برای دو هفته رژیم استاندارد است که ۹۵-۷۰٪ موفقیت دارد. ترکیب امپرازول و آموکسی سیلین برای ۲ هفته نیز توصیه شده است. همین طور رژیم مترونیدازول و بیسموت نیز مؤثر بوده (۵). ولی استفاده از رژیم تک دارویی اصلاً توصیه نمی‌گردد زیرا سبب افزایش میزان مقاومت می‌گردد (۴). در این مطالعه رژیم استاندارد فوق (شامل بیسموت و مترونیدازول و تتراسیکلین) با رژیم سه دارویی امپرازول، آموکسی سیلین و مترونیدازول را از نظر ریشه‌کنی میکروب و نیز بهبودی زخم، مقایسه کرده تا مؤثرترین رژیم برای درمان زخم‌های پپتیک با عامل *H. Pylori* مشخص و معرفی گردد.

مواد و روشها:

این یک بررسی آینده نگر می باشد که در طی ۴ ماه تعداد ۶۱ بیمار که به دلایل استفراغ خونی (hematemesis)، دفع مدفوع قیری رنگ (melena) و یا با سابقه درد طولانی و مقاوم به درمان اپی گاستر به بخش آندوسکوپی بیمارستان کاشانی شهرکرد معرفی شده بودند، در مطالعه وارد شدند. در ضمن از افرادی که در آندوسکوپی زخم پپتیک داشتند نمونه برداری جهت بررسی هیستولوژیکی (تست استاندارد طلایی) و تست اوره آز انجام شد. تعداد نمونه ها برای بررسی هیستولوژیکی "۳" عدد بوده که از نواحی خم کوچک معده در محل angularis و خم بزرگ در محل prepyloric و نمونه دیگر از خم بزرگ در ناحیه تنه (body) معده برداشته شد. برای تست اوره آز تعداد دو نمونه از نواحی خم کوچک در محل angularis و از خم بزرگ در محل prepyloric و تست اوره آز در بالین بیمار به طور bedside انجام گرفت. نمونه ها جهت بررسی هیستولوژیکی در محلول فرمالینی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال می شد و از نظر وجود *H. Pylori* بیمارانی که با هر دو روش یعنی تست اوره آز و بررسی هیستولوژیکی مثبت بودند به طور اتفاقی روی یکی از دو رژیم درمانی A (شامل کپسول امپرازول ۲۰ mg b.i.d + ۵۰۰ mg q.i.d سیلین ۲۵۰ mg t.i.d) و یا رژیم درمانی B (شامل قرص بیسموت ۱۲۰ mg b.i.d + کپسول تتراسیکلین ۲۵۰ mg q.i.d + قرص مترونیدازول ۲۵۰ mg t.i.d) هر کدام به مدت دو هفته قرار می گرفتند. یک ماه پس از اتمام درمان مجدداً افراد آندوسکوپی شده و به صورت روش اول از نظر *H. Pylori* بررسی می شدند و میزان ریشه کنی میکروب و نیز بهبود زخم در هر بیمار بررسی و ثبت می گردید.

معیار ریشه کنی هلیکوباکتر منفی بودن تست اوره آز و دیده نشدن میکروب در بررسی هیستوپاتولوژیکی با

رنگ آمیزی گیمسا بوده است. همچنین معیار بهبودی زخم بدین صورت بود که زخم کاملاً بهبودی داشته باشد اعم از این که در محل بهبود یافته زخم بافت فیروز دیده شود یا به صورت مخاط سالم در بیاید.

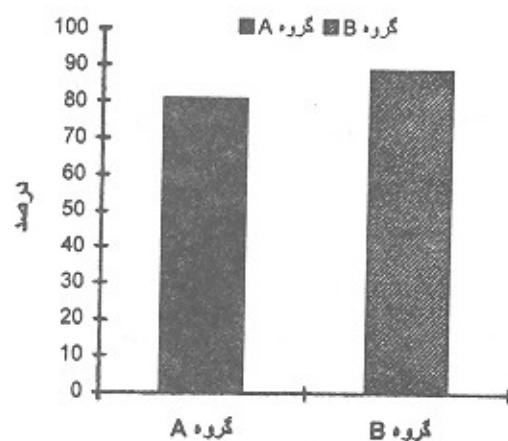
تجزیه و تحلیل اطلاعات را با استفاده از شاخصهای توصیفی (فراوانی و فراوانی نسبی) انجام داده، و برای مقایسه دو گروه درمانی از آزمون t-test استفاده شد. ($P < 0.05$) از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

در طی ۴ ماه ۶۱ بیمار با شرایط فوق به بخش آندوسکوپی بیمارستان مراجعه کردند که ۳۴ نفر (۵۵/۷٪) مرد و ۲۷ نفر (۴۴/۳٪) زن بودند. پراکندگی سنی آنها از ۱۴ تا ۸۰ سال بود و سن متوسط آنها ۵۱ ساله بود. ۱۳ نفر (۲۱/۳٪) سابقه مثبت فامیلی از نظر زخم پپتیک را داشتند. در اولین آندوسکوپی ۱۴ نفر به دلیل منفی بودن از نظر *H. Pylori* در تست اوره آز و یا رنگ آمیزی بیوپسی از مطالعه خارج شده و ۴۷ نفر باقیمانده به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با رژیم A (۲۶ نفر) و یا B (۲۱ نفر) قرار گرفتند. تعدادی از افراد برای آندوسکوپی دوم مراجعه نکردند. لذا ۱۷ نفر از گروه A و ۱۸ نفر از گروه B آندوسکوپی شدند. باز در این مرحله ۳ نفر از گروه B و یک نفر از گروه A به دلیل مثبت شدن یکی از دو تست اوره آز و یا رنگ آمیزی گیمسا از مطالعه خارج شدند و بدین ترتیب ۱۶ نفر از گروه A و ۱۵ نفر از گروه B باقی ماندند.

در گروه A از ۱۶ نفر تحت مطالعه، ۱۱ نفر *H. Pylori* ریشه کن شده بود (۶۸/۷٪) و نیز در ۱۲ نفر healing صورت گرفته بود (۷۵٪). در گروه B از ۱۵ نفر در ۹ نفر *H. Pylori* ریشه کن شده (۶۰٪) و نیز در ۱۰ نفر healing صورت گرفته بود (۶۶/۶٪) (نمودار شماره ۱).

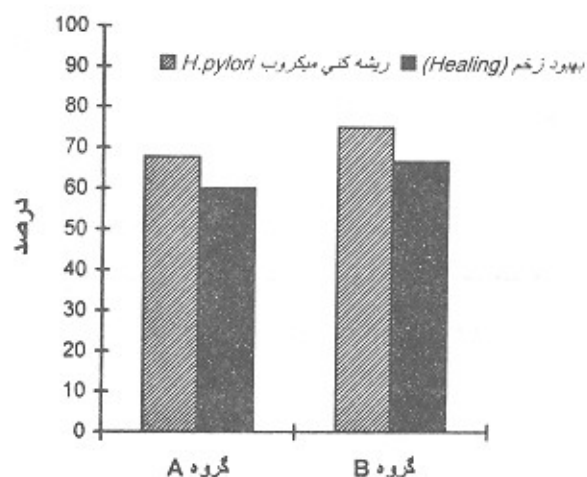
طبق نمودار شماره دو در گروه A، ۱۱ نفر (۶۸/۷٪)



نمودار شماره ۲: مقایسه درصد بهبود زخم در بیماران منفی شده *H. Pylori*

H. Pylori در دیگر ناراحتی دستگاه گوارش بین شیوع *H. Pylori* و بیماری ایمنونوپرولیفراتیو روده کوچک (IPSID) بررسی شده که ارتباطی وجود نداشته است (۷). مطالعات فوق کلاً بیانگر ارتباط *H. Pylori* و مشکلات دستگاه گوارش فوقانی می‌باشد.

برای ریشه‌کنی و درمان *H. Pylori* در مشکلات دستگاه گوارش فوقانی نیز مطالعاتی از اوایل کشف باکتری به عمل آمد. این مطالعات نشان دادند که بیسموت اثر ضد باکتریال قابل توجهی دارد، به ویژه اگر با تتراسیکلین و مترونیدازول همراه باشد (۱۰). در یک مطالعه اخیراً رژیم درمانی دوتائی امپرازول و آموکسی سیلین برای ۲ هفته سبب بهبود زخم و رفع درد، سریع‌تر از رژیم سه تایی مترونیدازول، بیسموت و تتراسیکلین برای ۲ هفته شده است (۶). ولی در همین مطالعه رژیم دو تایی سبب ۳۵/۴٪ و رژیم سه تایی سبب ۵۱/۱٪ ریشه‌کنی میکروب گردیده است (۶) که مؤید نتایج بهتر رژیم حاوی بیسموت روی *H. Pylori* در مطالعه قبل (۱۰) می‌باشد. از دیگر نتایج این مطالعه عود زودتر زخم با



نمودار شماره ۱: مقایسه درصد بهبود زخم و ریشه‌کنی میکروب *H. Pylori*

ریشه‌کنی *H. Pylori* داشته ولی ۸۱٪ آنها بهبود زخم را داشتند. در گروه B، ۹ نفر (۶۰٪) ریشه‌کنی *H. Pylori* را داشته ولی ۸۹٪ از آنها بهبود زخم را داشتند. عوارض جانبی عمده در گروه درمانی A شامل سرگیجه، تهوع، طعم بد دهان، خارش بدن و در گروه درمانی B سرگیجه، تپش قلب، تهوع و طعم بد دهان، زخم دهان و خارش و بثورات جلدی بود.

بحث:

شیوع *H. Pylori* در زخم معده حدود ۷۵-۸۵٪ و در زخم اثنی عشر تا ۹۴٪ ذکر شده است (۹) و همچنین در مطالعه‌ای دیگر شیوع *H. Pylori* در گاستریت مزمن ۷۰/۹٪، در زخم معده ۶۶/۶٪، در دئودنیت ۷۷/۷٪ و در زخم اثنی عشر ۹۲/۸٪ ذکر گردیده است (۳) که هر دو مطالعه شیوع بالای *H. Pylori* در زخم اثنی عشر را در حد بالاترین آمار ذکر می‌کنند. در بیماران ما که فقط دارای زخم معده بوده‌اند شیوعی برابر با مطالعات قبل یعنی ۷۷٪ را پیدا کردیم. از طرفی برای احتمال وجود

رژیم دو تایی برابر ۳۳٪ ولی عود دیرتر زخم در رژیم سه تایی در ۶۷٪ می باشد (۶).

نتایج این مطالعه و مطالعه شماره ۱ مؤید تأثیر بیشتر رژیمهای حاوی بیسموت است که در ریشه‌کنی بیشتر، عود کمتر، بهبودی بیشتر زخم خودش را نشان می‌دهد. همین نتایج در مطالعه‌ای دیگر حاوی رژیم بیسموت - آموکسی سیلین - مترونیدازول برای ۲ هفته و ۶ هفته رانیتیدین که سبب ریشه‌کنی ۷۵٪ در *H. Pylori* در زخم اثنی عشر شده، تکرار گردیده است و منجر به بهبودی قابل ملاحظه‌ای در التیام زخم (۱۰۰٪)، عود زخم (۱۲/۵٪) و خونریزی مجدد (۵٪) شده است (۱).

در مقابل این مطالعات رژیمهای بدون بیسموت چنین تأثیری در انسان نداشته است. در یک مطالعه رژیم آموکسی سیلین و مترونیدازول برای دو هفته و یک H₂ بلوکر (مثل رانیتیدین یا فاموتیدین) برای ۴ هفته سبب ۵۶/۷٪ ریشه‌کنی ولی ۷۶٪ بهبودی زخم در زخم اثنی عشر گردیده است (۲). همچنین از این مطالعه می‌توان تأثیر وجود H₂ بلوکر در افزایش ریشه‌کنی *H. Pylori* از زخم را نتیجه گرفت.

در مطالعه ما میزان موفقیت در ریشه‌کنی *H. Pylori* در زخم معده با رژیم درمانی شامل امپرازول و آموکسی سیلین و مترونیدازول ۶۸/۷٪ و در رژیم درمانی شامل بیسموت و تراسیکلین و مترونیدازول ۶۰٪ بوده است. این دو رژیم اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند و بیانگر برتری هیچکدام نیست. رژیم کلاسیک بیسموت، تراسیکلین، مترونیدازول ما مشابه مطالعه قبل حدود ۶۰٪ ریشه‌کنی در بر داشته (۱) ولی نسبت به مطالعه دیگر درصد موفقیت کمتری داشته است (۱). گرچه بررسی حاضر در مورد گاستریک اولسر صورت گرفته و احتمالاً به همین دلیل است که دارای درصد پائینی در ریشه‌کنی نسبت به مطالعات دیگر که روی دئودنال اولسر صورت گرفته است و تا ۷۵٪ ریشه‌کنی را نشان می‌دهد است (۱). اگر H₂ بلوکر نیز تجویز گردد میزان

ریشه‌کنی بدون تفاوت آماری معنی‌داری افزایش نسبی پیدا می‌کند (۲). این یافته مشابه یافته مطالعه حاضر است که وجود امپرازول در رژیم درمانی A با ریشه‌کنی بالاتری از *H. Pylori* نسبت به رژیم فاقد امپرازول همراه بوده است. در کل، این تحقیق و تحقیقات دیگر مؤید این نکته هستند که احتمالاً وجود بیسموت در رژیم درمانی، محل زخم در دئودنوم و نیز همراهی یک H₂ بلوکر سبب ریشه‌کنی بالاتری از *H. Pylori* در زخم پپتیک در مقایسه با حالت فاقد این شرایط می‌گردند (۱۰، ۶، ۲، ۱). در مطالعه ما رژیم A که با ۶۸/۷٪ ریشه‌کنی و رژیم B با ۶۰٪ ریشه‌کنی همراه بوده است به ترتیب در کل با ۷۵٪ و ۶۶/۶٪ بهبودی زخم همراه بودند، که مشابه مطالعات قبل نشان می‌دهد هر رژیمی با ریشه‌کنی بالائی همراه باشد با درصد بهبودی زخم بالائی نیز همراه خواهد بود (۱۰، ۶، ۲، ۱). از نگاهی دیگر، چنانچه در مطالعه ما از گروه درمانی A و B، اگر افرادی که باکتری در زخم آنها ریشه‌کن شده بود، را از نظر بهبودی زخم مورد بررسی قرار دهیم در گروه A، ۸۱٪ و در گروه B، ۸۹٪ با بهبودی زخم همراه بوده است. به نظر می‌رسد که این درصد بالا اگر چه از نظر آماری معنی‌دار نیست ولی بیشتر مدیون ریشه‌کنی باکتری ناشی از رژیم حاوی بیسموت است (۱۰، ۶، ۲، ۱). در حالی که شایع‌ترین علت خونریزی UGI (Upper gastrointestinal) را ناشی از مصرف داروهای NSAID ذکر می‌کنند (۵) و ۷۱٪ بیماران ما با این مشکل مراجعه کرده بودند فقط ۱۶٪ مصرف داروهای NSAID را ذکر کردند که درصد پائینی است. اگر چه بیماران ما در ابتدا قرار بود که از نظر عود زخم در پی‌گیری طولانی مدت ۶ تا ۲۴ ماه بعد نیز بررسی گردند ولی عملاً به دلیل عدم مراجعه بیماران، این بخش انجام نشد. ولی مطالعات قبل بیانگر این حقیقت هستند که مواردی که با درصد ریشه‌کنی باکتری بالائی همراه بوده عود کمتری داشته‌اند (۶، ۱).

منفی شدن ۲۳٪ از بیماران به علت منفی بودن تست

اغماض بوده است. درصد کمی سرگیجه، تهوع، استفراغ، طعم بد دهان را پیدا کردند که هیچکدام منجر به قطع داروها نگردید.

نتایج درصدهای به دست آمده در ریشه کنی باکتری و بهبودی زخمها در مطالعه ما که پایین تر از دیگر مطالعات قبلی است احتمالاً می تواند ناشی از عدم تمکین بیمار در مصرف داروها، پایین بودن تأثیر (efficacy) داروهای ایرانی نسبت به نوع خارجی و یا احتمال مقاومت دارویی میکروب در ایران ناشی از مصرف بی رویه و خودسرانه در بیمار باشد. ضمن این که محل زخم در مطالعه ما را نیز می توان به عنوان یکی از عوامل احتمال یاد کرد. این عوامل را می توان در مطالعات آینده مورد بررسی قرار داد.

اوره آز و یا رنگ آمیزی بیوپسی با گیمسا می تواند ناشی از مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها، داروهای H_2 بلوکر و یا دقت پاتولوژیست باشد.

از نتیجه کلی این مطالعه چنین به نظر می رسد که دو رژیم مورد استفاده در بهبود زخم برتری بر یکدیگر نداشتند. در گروه A، علیرغم ریشه کنی بیشتر ولی بدون اختلاف معنی دار نسبت به گروه B، (۶۸/۷٪) در برابر (۶۰٪) در بهبود زخم، ضعیف تر از گروه B ولی بدون اختلاف معنی دار است (۸۱٪ در برابر ۸۹٪)، که این نتایج نیز مثل نتایج مطالعات قبل، تأثیر بیشتر حداقل در بهبودی زخم بر اثر رژیم استاندارد و کلاسیک شامل بیسموت + تتراسیکلین و مترونیدازول را نشان می دهد (۱۰).

عوارض دارویی دو رژیم درمانی فوق خفیف و قابل

منابع:

- ۱- دولتشاهی شهاب. تأثیر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در عود زخم اثنی عشر. مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۶ (۴): ۱۳۷۷، ۲۵۰-۲.
- ۲- میکائیلی جواد؛ ملک زاده رضا؛ انصاری رضا؛ خطیبیان مرتضی. رژیم درمانی سه دارویی آموکسی سیلین + مترونیدازول ۲ هفته + H_2 بلوکر ۴ هفته در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و بهبود زخم اثنی عشر. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۶ (۴): ۱۳۷۷، ۲۶۵-۷۰.
- 3- Adibfar P.; Mirsalehian A.; Ghofrani H.; Alavi M.; et al. The association of *H.pylori* with gastritis and peptic ulcer. MJIRI. 5(1-2): 276-85, 1991.
- 4- Chesney P. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer diseases. JAMA, 15(7): 276-85, 1994.
- 5- Isenberg JI.; McQuaid KR.; Laine L.; Walsh JH. Acid peptic disorders. In: Yamade T. Textbook of gastroenterology: From Lippincott Company. Philadelphia: USA, 1393-4, 1995.
- 6- Kashifard M.; Malekiadeh R.; Sivoshi F.; Massarat S. The comparison of the effectiveness of triple (bismuth plus 2 anti microbials) therapy versus omeprazol plus antimicrobial in peptic ulcer healing. Gowaresh, 2(11-12): 22-5, 1998.
- 7- Malekzadeh R.; Kaviani MJ.; Tabel SZ.; Abdollahi B.; et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and immunoproliferative small intestinal diseases. Arch Iran Med, 1(2): 1-4, 1999.
- 8- McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Issebacher KJ.; Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine: From McGraw Hill Company. New York: USA, 1379-80. 1994.
- 9- Peterson WL.; Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman MS.; Charschmidt BF.; Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 604-19, 1998.

- 10- Radjahi P.; Fatollahzadeh B.; Moazam D.; Mirsalehian A.; et al. Antibacterial effects of bismuth compounds and its synergy with tetracycline and metronidazol on *Helicobacter pylori*. MJIRI, 9(3): 201-4, 1995.
- 11- Siavoshi F.; Nourali Ahari F.; Zeinali S.; Hashemi Dogoheh MH.; et al. Yest protects *Helicobacter pylori* againts the environmental stress. Arch Irn Med, 1(1): 2-8, 1998.
- 12- Soll AL. Gastritis. In: Bennch JC.; Plum F. Cecil textbook of medicine: From WB Sannders Company. Philadelphia: USA. 639, 1996.